

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 418 593 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90116288.3

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A23C 9/13, A23L 1/305**

(22) Anmeldetag: 24.08.90

(30) Priorität: 28.08.89 DE 3928418

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
27.03.91 Patentblatt 91/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Bahnstrasse 14-30**  
**W-6382 Friedrichsdorf/Taunus(DE)**

(72) Erfinder: **Harzer, Gerd, Dr.**  
**Franz-Obermayer-Strasse 19**  
**W-8150 Holzkirchen(DE)**  
Erfinder: **Sawatzki, Günther, Dr.**  
**Gartenstrasse 7**  
**W-6308 Butzbach(DE)**  
Erfinder: **Schweikhardt, Friedrich, Dr.**  
**Falkenweg 1**  
**W-6382 Friedrichsdorf(DE)**  
Erfinder: **Georgi, Gilda, Dr.**  
**Plantation Nr. 24**  
**W-6382 Friedrichsdorf(DE)**

(74) Vertreter: **Köster, Hajo, Dr. et al**  
**Jaeger, Lorenz & Köster Patentanwälte**  
**Pippinplatz 4a**  
**W-8035 München-Gauting(DE)**

(54) **Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung.**

(57) Es werden Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung bereitgestellt, die als Proteinbasis zur Herstellung von Zusätzen zur Frauenmilch und als Proteinbasis zur Herstellung von Frühgeborenen- und anderen Säuglingsmilchnahrungen Anwendung finden können. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten 18 wichtige Aminosäuren in einem bestimmten Verhältnis, wobei dieses Verhältnis auf Basis des nutritiven Eiweißanteils der Frauenmilch berechnet und gewählt wird.

EP 0 418 593 A2

**PROTEIN-, PEPTID- UND AMINOSÄUREMISCHUNGEN MIT OPTIMISierter AMINOSÄURENZUSAMMENSETZUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON FRÜHGEBORENEN- UND SÄUGLINGSNAHRUNGEN SOWIE VON ZUSÄTZEN ZUR FRAUENMILCH**

Die Erfindung betrifft Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Frühgeborenen- und Säuglingsnahrungen sowie von Zusätzen zur Frauenmilch.

Der Aminosäurebedarf des Säuglings wird in der Regel nach Art und Menge aus der Aminosäurezusammensetzung der Muttermilch abgeleitet. Als Basis dient dabei das darin enthaltene Gesamteiweiß. Muttermilch wird deshalb von einer Reihe offizieller Organe (FAO/WHO, ESPGAN) als Basis für die Beurteilung der Proteinqualität (Chemical Score) in Säuglingsnahrungen herangezogen (1,2,3). Da die Aminosäuren in der Frauenmilch aus verschiedenen Proteinen mit unterschiedlicher Aminosäurezusammensetzung stammen, von denen z.B. das Immunglobulin A und das Laktoferrin den Magendarmtrakt praktisch unverdaut verlassen (4,5,6), stehen dem Säugling nicht alle Aminosäuren der Muttermilch zur Synthese von körpereigenem Eiweiß zur Verfügung. Die Gesamtaminosäurezusammensetzung der Muttermilch gibt deshalb nicht das ideale Aminosäuremuster für den Chemical Score wieder und ist deshalb als Basis zur Beurteilung der Muttermilch nicht optimal.

Bisher war es üblich, die Eiweißqualität von industriell hergestellten Säuglingsnahrungen und Säuglingsmilchnahrungen am Gesamteiweiß der Frauenmilch zu orientieren (Aminosäurezusammensetzung, Chemical Score). Herkömmliche bzw. bekannte Nahrungen für Säuglinge und Frühgeborene wurden daher auf Basis dieses Chemical Score zusammengestellt. Allerdings konnten bei Säuglingen und Frühgeborenen, die mit derartigen bekannten Nahrungen ernährt werden, häufig Imbalancen der Serumaminosäuren und erhöhte Harnstoffwerte, im Vergleich zu den Werten gestillter Kinder, beobachtet werden. Diese Imbalancen sind gekennzeichnet durch hohe Threonin-, Methionin-, Valin-, Isoleucin-, Leucin-, Phenylalanin- und Tyrosinspiegel und beruhen auf der ernährungsphysiologisch wenig ausgewogenen Aminosäurezusammensetzung herkömmlicher Säuglingsnahrungen, die als Eiweißbasis in der Regel Kuhmilch eiweiß mit einem bestimmten Casein-, Molkenprotein-Verhältnis, z.B. 80/20 oder 40/60 oder 60/40 enthalten.

Mit derartigen bekannten Nahrungen ernährte Kinder unterscheiden sich somit hinsichtlich der Physiologie ihres Aminosäurestoffwechsels deutlich von gestillten Kindern, mit der Tendenz, zu Serumaminosäureimbalancen und hohen Harnstoffsäurewerten. Der Klarheit halber sollte an dieser Stelle angemerkt werden, daß die bekannten Nahrungen ausreichend Fette und Kohlenhydrate zur Energiegewinnung enthalten und daß die hier im Zusammenhang mit den Aminosäuren gemachten Aussagen unter dieser Voraussetzung stehen.

Bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen führen reichliche Proteingaben außerdem zu relativ starken renalen Belastungen, was klinisch durch vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren und deren Metaboliten im Urin nachgewiesen werden kann (Aminoacidurie, spezielle Cystinurie, Methioninurie, Sulfatexkretion).

Außerdem haben Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen einen deutlich höheren Eiweißbedarf, der üblicherweise aus der fetalen Eiweißeinlagerung während der 26. bzw. 36. Schwangerschaftswoche abgeleitet wird. Unter der Annahme einer 80%igen Eiweißausnutzung berechnen Pohlandt und Kupferschmid (7) einen Bedarf von 2,7 g/kg/Tag für die 30. bis 31. postkonzeptionale Woche, sowie 1,3 g/kg/Tag für die 38. Woche. Dieser Bedarf kann durch Frauenmilch (Eiweißgehalt ca. 1%) nicht gedeckt werden, was vor allem zu einem zu langsamem Wachstum des Säuglings führt.

Um den speziellen Bedarf des frühgeborenen Säuglings zu decken, wurden spezielle Frühgeborenen nahrungen mit einer hohen Energiedichte und einem relativ hohen Eiweißgehalt auf der Basis von Kuhmilchprotein mit einem Casein/Molkenprotein-Verhältnis von 40/60 und einem Eiweißgehalt von 1,5 bis 2,1 % entwickelt.

In den letzten Jahren gewann darüber hinaus das sogenannte "Human Milk Engineering" an Bedeutung, wobei gepoolte Frauenmilch mit isoliertem Frauenmilch eiweiß angereichert wird. Aus verständlichen Gründen ist dies jedoch in der Praxis der Frühgeborenen- und Säuglingsernährung auf Intensivstationen kaum zu verwirklichen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, verbesserte Protein-, Peptid- und Aminosäuremischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung bereitzustellen, die zur Herstellung von Nahrungen und insbesondere Säuglingsmilchnahrungen oder von Zusätzen zur Frauenmilch zum Zwecke der Frühgeborenenernährung verwendet werden können und dem Aminosäurebedarf des Frühgeborenen und Säuglings in qualitativer und quantitativer Weise optimal entsprechen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß die bei der Ernährung von Säuglingen mit den oben

genannten, bekannten adaptierten oder teiladaptierten Nahrungen beobachteten Imbalancen der Serumamino-  
 säuren nicht auftreten, wenn die Säuglinge mit einer Nahrung ernährt werden, deren Aminosäurezusam-  
 mensetzung dem sogenannten nutritiven Eiweißanteil der Frauenmilch entspricht. Die Aminosäurezusam-  
 mensetzung der in dieser Nahrung eingesetzten erfindungsgemäßen Protein-, Peptid- und Aminosäuremi-  
 schung wurde somit in Gegensatz zu der bisherigen Praxis für die Beurteilung der Eiweißqualität sowie der  
 Optimierung im Zusammenhang mit Säuglingsmilchnahrungen nicht auf Basis der Aminosäurezusammen-  
 setzung des Gesamtfrauenmilcheiweißes sondern auf Basis des sogenannten nutritiven Eiweißanteiles der  
 Frauenmilch zusammengestellt.

Es wurde ferner überraschend gefunden, daß man für die Herstellung der erfindungsgemäßen Protein-,  
 Peptid- und Aminosäuremischungen (im folgenden wird nur noch der Begriff Aminosäuremischungen  
 verwendet, der jedoch für eine derartige Protein-, Peptid- und Aminosäuremischung steht) Aminosäuren in  
 freier Form einsetzen kann. Sollte es beispielsweise nicht oder nur schwer möglich sein, die gewünschte  
 Aminosäurezusammensetzung durch Mischen verschiedener, beispielsweise im Handel erhältlicher Eiwei-  
 ße, Proteine und/oder Peptide zu erreichen, dann kann man Aminosäuren in freier Form zugeben, um zu  
 erreichen, daß diese Aminosäuremischungen die angeführten Aminosäuren in dem beanspruchten Bereich  
 enthalten.

Erfindungsgemäß wird somit eine Aminosäuremischung mit folgender Aminosäurezusammensetzung  
 bereitgestellt:

Aminosäuren	g/100 g Gesamtamino-säuren
Asparaginsäure + Asparagin	7,69 - 10,41
Threonin	3,62 - 4,90
Serin	3,33 - 4,51
Glutaminsäure + Glutamin	15,71 - 21,25
Prolin	8,70 - 11,76
Glycin	1,27 - 1,73
Alanin	2,53 - 3,43
Cystin + Cystein	1,45 - 2,17
Valin	4,56 - 6,16
Methionin	1,42 - 2,12
Isoleucin	5,58 - 7,54
Leucin	9,04 - 12,24
Tyrosin	3,98 - 5,38
Phenylalanin	3,19 - 4,31
Histidin	2,49 - 3,37
Lysin	6,56 - 8,88
Arginin	1,99 - 2,69
Tryptophan	1,72 - 2,32

Die erfindungsgemäße Mischung muß die Aminosäuren in einer solchen Form enthalten, daß sie für  
 den Säugling verdaulich sind. Mit anderen Worten, nur solche Eiweiße, Peptide und Hydrolysate etc.  
 werden bei der Zusammenstellung der erfindungsgemäßen Mischungen berücksichtigt, die im Magen-  
 Darm-Trakt des Säuglings in kleinere "Einheiten" (sofern erforderlich) aufgespalten und dann resorbiert  
 werden. Die frei vorliegenden Aminosäuren werden natürlich als solche resorbiert. Diejenigen Proteine etc.,  
 die vom Säugling nicht in eine resorbierbare Form aufgespalten werden können und somit ausgeschieden  
 werden, bleiben unberücksichtigt. Obige Tabelle bezieht sich demzufolge nur auf solche Aminosäuren, die  
 in "resorbierbarer Form" vorliegen.

Um die eingangs erwähnten Imbalancen zu vermeiden, ist es wichtig, daß alle aufgeführten Aminosäu-  
 ren in dem erfindungsgemäß beanspruchten Bereich in der erfindungsgemäßen Nahrung vorhanden sind.  
 Diese Imbalancen müssen natürlich dann nicht notwendigerweise und in starkem Ausmaße auftreten, wenn  
 eine der aufgeführten Aminosäuren in einer Menge vorliegt, die geringfügig außerhalb des angegebenen  
 Bereiches liegt. Derartige Imbalancen können jedoch bereits dann sehr ausgeprägt sein, wenn nur eine  
 Aminosäure in einer Menge vorliegt, die beträchtlich außerhalb des angeführten Bereichs liegt.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Aminosäuremischungen wird man natürlich aus Kosten-  
 gründen versuchen, so wenig wie möglich freie Aminosäuren zu verwenden, da letztere teurer sind als

übliche, für die Ernährung eingesetzte Proteine etc. Die freien Aminosäuren werden daher eingesetzt, um eine Mischung aus Proteinen etc. so zu vervollständigen und daher zu optimieren, daß die Mischung die gewünschte Aminosäuren-zusammensetzung besitzt.

Voraussetzung für die Optimierung von Proteinmischungen ist, daß von allen Rohstoffen, die bei der Entwicklung der Mischungen zum Einsatz kommen sollen, die Aminosäurezusammensetzung entweder von vorneherein bekannt oder durch Analyse ermittelt worden ist.

Prinzipiell ist jedes Protein durch eine ihm eigene Aminosäurezusammensetzung gekennzeichnet. Seine biologische Wertigkeit hängt dabei im wesentlichen von den relativen Mengen der vorkommenden Aminosäuren ab. Aus Eiweißen mit verschiedener biologischer Wertigkeit können durch Mischen ernährungsphysiologisch hochwertige Produkte erhalten werden. In der Regel wird dabei zu einem Protein mit der limitierenden Aminosäure X ein Protein beigemischt, das gerade diese Aminosäure in hoher Konzentration enthält.

Die Aminosäuredaten werden nach bekannten Analysemethoden erhalten, indem man z.B. die Rohstoffproben mit 6-molarer Salzsäure unter Ausschluß von Luftsauerstoff 16 h hydrolisiert. Cystin und Methionin werden zusätzlich nach Oxydation mit Perameisensäure bestimmt, desgleichen Tryptophan separat mit einer bekannten herkömmlichen HPLC-Methode (Inoue et al., Anal. Biochem. 1983, Bd. 132, S.468 - 480).

Folgende Aminosäuren gehen in die Berechnung zur Optimierung ein : a) essentielle L-Aminosäuren: Threonin, Cystin, Valin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin, Lysin und Tryptophan; b) nicht essentielle L-Aminosäuren: Asparaginsäure, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin und Arginin.

Bei der Durchführung der erforderlichen Berechnungen muß natürlich der Tatsache genüge getan werden, daß manche Rohstoffe nicht nur aus Aminosäuren aufgebaut sind. Das gleiche gilt für das Zusammengeben der Rohstoffe, um die erfindungsgemäßen Mischung herzustellen.

Der im Rahmen der vorliegenden Unterlagen verwendete Ausdruck "Protein-, Peptid- und Aminosäuremischungen" bezeichnet Mischungen auf Basis von Proteinen, Peptiden, Hydrolysaten etc. und reinen Aminosäuren. In diesen Mischungen können somit Proteine, Peptide und Hydrolysate alleine oder zusammen vorliegen. Diese Mischungen können unterschiedliche Proteine und/oder Peptide enthalten. Zur Optimierung können Aminosäuren in reiner Form enthalten sein. Mit anderen Worten, die nach Herstellung der erfindungsgemäßen Mischungen in diesen Mischungen vorhandenen Aminosäuren müssen nicht notwendigerweise aus einem Protein oder Peptid stammen bzw. ein Bestandteil dessen sein, sondern können auch - wie bereits gesagt - in reiner Form der herzustellenden Mischungen einverleibt werden. Die optimierte Aminosäurezusammensetzung bezieht sich natürlich auf die Summe der insgesamt in einer Mischung vorhandenen Aminosäuren.

Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten die hier in Rede stehenden Aminosäuren vorzugsweise in den im Anspruch 2 aufgeführten Mengen.

Wie bereits eingangs ausgeführt, besteht ein wesentlicher Gedanke der vorliegenden Erfindung darin, daß die erfindungsgemäßen Mischungen hinsichtlich ihrer Aminosäurezusammensetzung der Aminosäurezusammensetzung des sogenannten nutritiven Eiweißanteiles der Frauenmilch in etwa entspricht. Diese Aminosäurezusammensetzung gemäß dem nutritiven Eiweißanteil ist in der Tabelle I am Ende der Beschreibung wiedergegeben. Bei den Eiweißen, welche zu diesem nutritiven Eiweißanteil zählen, handelt es sich im wesentlichen um Caseine,  $\alpha$ -Laktalbumin und Serumalbumin.

Als Rohstoffe für die erfindungsgemäßen Mischungen können insbesondere handelsübliche Proteine oder Peptide und handelsübliche proteinhaltige Rohstoffe, wie Kuhmilch, Kuhmilchproteine, isolierte Kuhmilchproteinfraktionen, Proteinhydrolysate, Peptide und L-Aminosäuren dienen. Auch andere tierische und pflanzliche Proteine, wie Sojaweiß, Ziegenmilchweiß, Rindfleischweiß usw. können eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß können somit Kuhmilchproteine, isolierte Kuhmilchproteinfraktionen, Proteinhydrolysate, Peptide und/oder L-Aminosäuren sowie auch andere tierische und auch pflanzliche Proteine, wie Sojaweiß, Ziegenmilchweiß, Rindfleischweiß usw. mit Peptiden (u.a. aus Hydrolysaten) und/oder L-Aminosäure in verschiedenen Gewichtsverhältnissen derart kombiniert werden, daß ein Produkt mit für Säuglinge ernährungsphysiologisch optimalem Aminosäuremuster und hoher biologischer Wertigkeit entsprechend dem nutritiven Eiweißanteil der Frauenmilch oder jedem anderen Referenzprotein entsteht.

Die erfindungsgemäßen Mischungen mit einer optimierten Aminosäurezusammensetzung können erfindungsgemäß als Zusatz zur Proteinanreicherung von Frauenmilch oder als Basis zur Herstellung von Frühgeborenen- und Säuglingsnahrungen eingesetzt werden.

Im klinischen Versuch hat sich gezeigt, daß die Aminosäuremuster im Blut von Säuglingen, die mit Muttermilch zuzüglich einem Supplement, das in seiner Aminosäurezusammensetzung dem nutritiven Anteil der Muttermilch entspricht, ernährt wurden, ausgeglichen sind und denjenigen von Kindern, die mit

Muttermilch plus Frauenmilchproteinanreicherung ernährt wurden, entsprechen. Die entsprechenden Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung sind weiter unten näher erläutert. Mit herkömmlichen Säuglings- und Frühgeborenenmischung ist dies nicht zu erreichen. In der Regel haben entsprechend ernährte Kinder unausgeglichene Aminosäuremuster im Blut, was auf Imbalancen hinweist und ein Indiz für eine zu starke Belastung der noch unreifen kindlichen Niere ist.

Die erfindungsgemäß entwickelten Mischungen haben eine physiologisch ausgewogene Aminosäurezusammensetzung, vermeiden, wie gezeigt, unphysiologische Stoffwechselbelastungen und führen zu gutem Gedeihen der Kinder, sowie zu einer ausgeglichenen Stoffwechsellage.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Mischungen als Basis für industriell herzustellende Frühgeborenen- und Säuglingsmilchnahrungen hat sich klinisch bewährt und führt zum physiologischen Gedeihen der Kinder.

Hervorzuheben ist die ausgeglichene Stoffwechsellage, vor allem die Aminosäurespiegel im Blut, die denen frauenmilchernährter Säuglinge eher entsprechen als denen mit herkömmlichen Säuglings- und Frühgeborenenmilchnahrungen ernährten Kindern.

Die technischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Proteinmischungen sollten derart sein, daß sie zusammen mit Frauenmilch oder mit industriell hergestellten Frühgeborenen- und Säuglingsmilchnahrungen eine Nahrung bilden, die ausreichend löslich ist und problemlos verabreicht werden kann. Aminosäuren und Proteinkonzentrat in Pulverform können trocken gemischt und granuliert werden. Jedoch hat sich in der Praxis gezeigt, daß derartige Mischungen instabil sind, zur Entmischung neigen können und vor allem meist schlecht löslich sind.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung von Zusätzen (Supplementen) zur Frauenmilch sowie von Frühgeborenen- und Säuglingsnahrung auf Basis einer erfindungsgemäß bereitgestellten Protein-, Peptid- und Aminosäuremischung, wobei man die erfindungsgemäß bereitgestellten Mischungen, ggf. zusammen mit Vitaminen, Spurenelementen, Mineralstoffen, Fetten (z.B. Milchfett, Pflanzenfett) und/oder Kohlenhydraten (z.B. Laktose, Maltodextrin, Stärke) und geeigneten Emulgatoren in einem flüssigen Medium, beispielsweise Wasser und/oder Mager-/Vollmilch, löst, bzw. dispergiert und/oder emulgiert und anschließend einer Hitzebehandlung unterwirft. Die anschließende Trocknung der Mischung hat zur Folge, daß alle Komponenten homogen verteilt sind und eine nachträgliche Entmischung nicht mehr möglich ist.

Man geht insbesondere so vor, daß man die Komponenten der Rezepturen in einer entsprechenden Wassermenge vorlöst bzw. dispergiert, wobei eine Trockenmasse von 40 bis 50 % eingestellt wird. In der vorgegebenen Wassermenge, die auf 60 bis 80 °C erwärmt wird, löst bzw. dispergiert man nacheinander die Proteinkonzentrate, L-Aminosäuren, die Mineralstoff- und andere Bestandteile der Rezepturen (man vergleiche die Beispiele) und rührt mit einem Intensivrührwerk homogen und klumpenfrei.

Den Ansatz kann man auf 95 °C erhitzen und mittels UHT-Behandlung sterilisieren, um eine einwandfreie bakteriologische Qualität des Endproduktes zu erhalten. Danach erfolgt eine Homogenisierung des Ansatzes und anschließend eine Sprühtrocknung des Konzentrates, wobei Sprühtrocknungsanlagen mit sowohl Düsen als auch mit Scheiben zur Anwendung gebracht werden können.

Das sprühgetrocknete Pulver ist homogen, gut dosierbar, leicht löslich, entmischt nicht und kann sofort abgepackt werden. Die Haltbarkeit des so gewonnenen Pulvers ist gut und beträgt mindestens zwei Jahre. Das Pulver kann in einem weiteren Arbeitsschritt granuliert oder instantisiert werden.

Die Herstellung von Zusätzen (Supplementen) zur Frauenmilch sowie von Frühgeborenen- und Säuglingsnahrungen erfolgt in der Art, daß zunächst die entsprechenden Mengen Proteinkonzentrat und/oder Magermilch oder Vollmilch in Wasser bei 60-80 °C dispergiert bzw. gelöst werden, wobei von einer Trockenmasse von 30-50% ausgegangen wird. Danach werden nacheinander die L-Aminosäuren, Kohlenhydrate (z.B. Laktose, Maltodextrine, Stärke) und Mineralstoffe zugegeben und klumpenfrei eingebracht.

Zweckmäßigerweise wird ein Intensivrührwerk für die Herstellung des Ansatzes verwendet. Die Emulgatoren werden im Fett vorgelöst; die auf 60-80 °C erwärmten Fette werden dem Ansatz zugesetzt und gleichmäßig untergerührt. Anschließend werden die Vitamine im Ansatz gelöst. Der fertige Ansatz wird homogenisiert (100-200 bar) und mit Sprühtrocknern zu Pulver verarbeitet. Die so erhaltenen Pulver können in weiteren Arbeitsschritten instantisiert werden.

Die Herstellung von gebrauchsfertigen, flüssigen Frühgeborenen- und Säuglingsmilchnahrungen erfolgt nach einem ähnlichen Schema. Dabei wird die Vorgabe von Wasser oder Milch so ausgelegt, daß die entsprechende Konzentration der Trockenstoffe zwischen 12-16% liegt.

Anstelle von intakten Proteinen können auch hydrolysierte Proteine (z.B. Molkenproteinhydrolysate, Caseinhydrolysate, Sojaproteinhydrolysate, Kollagenhydrolysate) eingesetzt werden, um Eiweißmischungen mit optimaler biologischer Wertigkeit herzustellen. Dadurch ist es erfindungsgemäß möglich, auch hypoallergene Proteinmischungen und Eiweißgrundmischungen zur Herstellung hypoallergener Säuglingsnahrung

gen herzustellen.

Bei der Berechnung der Aminosäurewerte der erfindungsgemäßen Mischungen ist noch folgendes zu berücksichtigen.

Im allgemeinen wird der für ein Protein oder Peptid analysierte bzw. ermittelte Aminosäurewert in g ausgedrückt und auf 100 g pro Protein oder Peptid bezogen. Nun ist aber die relative Aminosäurezusammensetzung für jedes Protein oder Peptid unterschiedlich. Zudem enthalten 100 g Protein bzw. Peptid mehr als 100 g Aminosäuren, da bei der Aufspaltung der das Peptid bzw. Protein bildenden Aminosäuresequenz Wasser eingelagert wird, so daß die Summe der aus dem Protein bzw. Peptid entstandenen Aminosäure größer als 100 g ist. So beträgt beispielsweise die Summe der Aminosäuren beim Kuhmilcheiweiß etwa 110 g und beim Serumalbumin etwa 108 g, wobei es auch Proteine und Peptide gibt, bei denen in 100 g Protein bzw. Peptid 125 g und mehr Aminosäuren enthalten sind.

Um diesen Umstand Rechnung zu tragen, erfolgt die Berechnung der Aminosäurewerte, die auf die Gesamtaminosäuren bezogen sind, auf Basis der in g ausgedrückte Molekulargewichte der freien Aminosäuren abzüglich des Molekulargewichtes von Wasser. Auch die Berechnung der Gesamtaminosäuren erfolgt auf Basis der um den Wasseranteil reduzierten Molekulargewichte der jeweiligen Aminosäuren.

Werden die Werte jedoch nicht auf die Gesamtaminosäuren bzw. die Summe der Aminosäuren bezogen (z.B. g/100 g Aminosäuren) sondern auf eine Nahrung oder ein anderes Produkt, dann wird von denjenigen Werten ausgegangen, die nicht um das Molekulargewicht von Wasser reduziert sind. Mit anderen Worten, das Molekulargewicht der freien Aminosäure einschließlich des Wasseranteils geht in die Berechnung ein.

Wenn im übrigen von Aminosäuren die Rede ist, bezieht sich dies natürlich auf die L-Aminosäuren.

#### Ergebnisse klinischer Studien mit Nahruneen mit optimierter Protein /Aminosäurezusammensetzung

Nachstehend ist die bereits zuvor erwähnte klinische Untersuchung näher erläutert, die unter Verwendung erfindungsgemäßer Mischungen durchgeführt wurde.

#### 1) Eiweißsupplement zur Anreicherung von Frauenmilch zur Ernährung von Frühgeborenen und Small-for-date-Kindern

In der Studie wurden Frühgeborene mit Humanmilch ernährt, die mit einem Aminosäuren-optimierten Supplement angereichert war. Als Kontrollgruppe dienten Frühgeborene, bei denen die Humanmilch mit isolierten Proteinen aus Humanmilch angereichert wurde.

Das Aminosäuren-optimierte Supplement hatte folgende Zusammensetzung:

Protein (N x 6.38)	20.1 %
Kohlenhydrate	70.4 %
Fett	0.6 %
Mineralstoffe	8.4 %
Vitamine	0.5 %

Während der gesamten Dauer der Studie (25 Tage) wurde ein optimales Wachstum mit einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 17.3 g/kg/d, einem Längenwachstum von 1.1 cm/Woche und einer Zunahme des Kopfumfanges von 0.9 cm/Woche erzielt. Vergleichbare Werte wurden in der Kontrollgruppe gemessen.

Das optimierte Supplement führte neben dem sehr guten Wachstum der Säuglinge auch zu Plasmaaminosäurespiegeln, die mit den Plasmaspiegeln der Kinder vergleichbar waren, die Frauenmilch, supplementiert mit Frauenmilchproteinen, erhielten. Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Plasmaaminosäurespiegel der beiden Ernährungsgruppen.

Tab. 1

Plasmaamino-säurenspiegel von Frühgeborenen in $\mu\text{mol } \%$ ;		
A: Humanmilch + optimiertes Supplement;		
B: Humanmilch + isolierte Humanmilchproteine		
	A	B
Taurin	$9.3 \pm 2.4$	$9.1 \pm 1.7$
Asparaginsäure	$1.2 \pm 0.3$	$1.3 \pm 0.1$
Hydroxyprolin	$8.4 \pm 2.2$	$9.3 \pm 1.9$
Threonin	$16.9 \pm 4.3$	$23.2 \pm 1.5$
Serin	$13.0 \pm 2.7$	$14.8 \pm 1.8$
Asparagin	$5.7 \pm 1.4$	$8.2 \pm 1.3$
Glutaminsäure	$10.8 \pm 1.2$	$16.7 \pm 2.2$
Glutamin	$38.1 \pm 17.6$	$51.7 \pm 3.2$
Prolin	$21.8 \pm 7.8$	$27.4 \pm 6.7$
Glycin	$17.2 \pm 3.8$	$18.8 \pm 2.0$
Alanin	$26.8 \pm 10.4$	$27.7 \pm 6.4$
Citrullin	$1.9 \pm 0.7$	$2.5 \pm 0.2$
Valin	$12.9 \pm 3.0$	$15.8 \pm 1.8$
Cystin	$3.4 \pm 1.1$	$4.4 \pm 0.7$
Methionin	$2.5 \pm 0.6$	$3.0 \pm 0.4$
Isoleucin	$6.9 \pm 1.3$	$7.1 \pm 1.1$
Leucin	$10.6 \pm 2.3$	$11.1 \pm 1.6$
Tyrosin	$12.0 \pm 4.4$	$18.6 \pm 4.3$
Phenylalanin	$5.3 \pm 0.7$	$5.0 \pm 0.9$
Ornithin	$9.1 \pm 3.8$	$14.4 \pm 3.5$
Lysin	$14.0 \pm 4.7$	$20.0 \pm 2.8$
Histidin	$7.8 \pm 1.5$	$8.4 \pm 1.6$
Arginin	$7.0 \pm 2.9$	$9.0 \pm 1.3$

## 2) Frühgeborenen-nahrung mit optimierter Eiweiß-/Aminosäuren-mischung (flüssig)

Die hier beschriebene Nahrung wurde für Frühgeborene entwickelt, die nicht oder nicht ausreichend mit Muttermilch ernährt werden können.

In einer Studie wurden Frühgeborene mit dieser Nahrung ernährt und das Wachstum, die Plasmaamino-säurenspiegel sowie die Energie- und Stickstoffbilanzen mit den Kindern verglichen, die ausschließlich mit Humanmilch ernährt wurden.

Die Aminosäuren-optimierte Nahrung hatte folgende Hauptbestandteile:

Protein (N x 6.25)	1.67 %
Kohlenhydrate	4.40 %
Fett	4.00 %
Wasser	86.00 %

Die Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung der Gewichtszunahmen, des Längenwachstums und der Zunahmen des Kopfumfanges der untersuchten Frühgeborenen.

Tab. 2

Gewichtszunahme, Längenwachstum, Zunahme des Kopfumfanges;		
A: optimierte Frühgeborenenernährung		
B: Humanmilch		
	A	B
Gewichtszunahme (g/kg/d)	16.3	17.0
Längenwachstum (cm/Woche)	1.8	1.3
Zunahme des Kopfumfanges (cm/Woche)	1.1	0.9

Sowohl die Energie- als auch die Stickstoffbilanzen führten bei beiden Gruppen zu sehr ähnlichen Ergebnissen.

Mit der optimierten Frühgeborenenernährung konnten Plasmaamino säurenspiegel erzielt werden, die vergleichbar waren mit denen von Humanmilch-ernährten Frühgeborenen.

Nachstehend sind bevorzugte erfindungsgemäße Mischungen an Hand von Beispielen näher beschrieben.

#### Beispiel 1

Eiweißsupplementierung zur Anreicherung von Frauenmilch zur Ernährung von Frühgeborenen und Small-for-date-Kinder.

1.1 Zusammensetzung	
entmineralisiertes Molkenprotein (Proteingehalt $-(N \times 6,38)-$ : 76 %)	4,786 %
Natriumcaseinat (Proteingehalt $-(N \times 6,38)-$ : 90 %)	4,616 %
L-Histidin	0,136 %
L-Isoleucin	0,315 %
L-Leucin	0,398 %
L-Lysin-L-Glutamat	0,339 %
L-Tryptophan	0,078 %
L-Valin	0,145 %
Magnesium-L-Aspartat	0,364 %
L-Cystin	0,058 %
L-Glutaminsäure	0,204 %
L-Glycin	0,048 %
L-Prolin	0,485 %
L-Tyrosin	0,170 %
L-Phenylalanin	0,068 %
Taurin	0,067 %
Kochsalz	0,830 %
Calciumglycerophosphat	6,000 %
Vitaminmix	0,500 %
Maltodextrin (DE 5)	80,393 %
	<u>100,000 %</u>



Beispiel 1

## b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/100 g Aminosäuren)

	g / 100 g Produkt	g / 100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	1,02	8,79
Threonin	0,58	4,91
Serin	0,53	4,37
Glutaminsäure + Glutamin	2,06	18,02
Prolin	1,20	10,09
Glycin	0,19	1,44
Alanin	0,38	3,02
Cystin + Cystein	0,21	1,93
Valin	0,62	5,23
Methionin	0,24	2,10
Isoleucin	0,76	6,53
Leucin	1,22	10,48
Tyrosin	0,51	4,58
Phenylalanin	0,41	3,64
Histidin	0,33	2,91
Lysin	0,86	7,52
Arginin	0,30	2,68
Tryptophan	0,22	2,00
	<u>11,64</u>	<u>100,24 *</u>

\*) Abweichung von 100 durch analytische Gegebenheiten bedingt

Beispiel 11.3. Herstellung

Chargengröße: 100 Kg Pulver

In einem heizbaren Behälter mit Intensivührwerk, z.B. Ultraturrax, Y-Stral, werden ca. 45 l Wasser auf 60 - 80 °C angewärmt. Nacheinander werden entmineralisiertes Molkenprotein und Natriumcaseinat eingerührt und klumpenfrei dispergiert. Danach werden nacheinander L-Histidin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysin, L-Glutamat, L-Tryptophan, L-Valin, Magnesium-L-Aspartat, L-Cystin, L-Glutaminsäure, L-Glycin, L-Prolin, L-Tyrosin, L-Phenylalanin und Taurin dem Ansatz zugegeben.

Die wasserlöslichen L-Aminosäuren werden zweckmäßigerweise zuvor in etwas warmem Wasser vorgelöst.

Dadurch ist eine bessere Verteilung im Ansatz gegeben.

Nach vollständiger Lösung aller Komponenten bzw. Dispergierung erfolgt die Zugabe von Kochsalz (in etwas warmem Wasser vorgelöst), Calciumglycerophosphat, Maltodextrin und Vitaminmix.

Nach vollständiger, klumpenfreier Auflösung wird das Konzentrat auf 90 - 95 °C erwärmt (z.B. mittels Schabeerhitzer), auf 65 - 70 °C gekühlt und anschließend bei 60 - 100 bar homogenisiert.

Das Homogenat wird in einem heizbaren Tank bei ca. 65 - 70 °C zwischengestapelt und anschließend sofort sprühgetrocknet und gesiebt (z.B. Algaier-Sieb).

Das so gewonnene Pulver wird in Säcke oder Container abgenommen und in Beutel oder Dosen verpackt.

Es können weitere Instantisier- und/oder Granulierprozesse angeschlossen werden.

Beispiel 2

Eiweißsupplementierung zur Anreicherung von Frauenmilch zur Ernährung von Frühgeborenen.

2.1 Zusammensetzung

entmineralisiertes Molkenprotein (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 76 %)	1,745 %
Natriumcaseinat (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 90 %)	6,509 %
$\alpha$ -Laktalbumin (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 93 %)	2,121 %
L-Histidin	0,064 %
L-Isoleucin	0,280 %
L-Leucin	0,280 %
L-Valin	0,120 %
Magnesium-L-Aspartat	0,055 %
L-Glutaminsäure	0,600 %
L-Prolin	0,409 %
L-Tyrosin	0,040 %
Alanin	0,082 %
Taurin	0,067 %
Kochsalz	0,830 %
Calciumglycerophosphat	6,000 %
Vitaminmix	0,500 %
Maltodextrin (DE 5)	80,298 %
	<u>100,000 %</u>

Beispiel 22.2. Analysea) Typanalyse:

	<u>100 g</u>	<u>3 g *)</u>
Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	10,2 g	0,31 g
Kohlenhydrate	80,9 g	2,43 g
Asche	3,0 g	0,09 g
Fett	0,2 g	0,01 g
Wasser	3,0 g	0,09 g

\*) Dosierung : auf 100 ml Frauenmilch = 3 g Produkt

Beispiel 2

## b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/ 100 Aminosäuren)

	g / 100 g Produkt	g / 100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	1,17	9,02
Threonin	0,55	4,16
Serin	0,58	4,28
Glutaminsäure + Glutamin	2,31	18,09
Prolin	1,34	10,08
Glycin	0,23	1,56
Alanin	0,42	2,98
Cystin + Cystein	0,22	1,81
Valin	0,69	5,20
Methionin	0,26	2,04
Isoleucin	0,85	6,54
Leucin	1,37	10,54
Tyrosin	0,57	4,58
Phenylalanin	0,51	4,06
Histidin	0,38	3,00
Lysin	1,00	7,82
Arginin	0,32	2,56
Tryptophan	0,25	2,03
	<u>13,02</u>	<u>100,36</u>

2.3 Herstellung

Man verfährt wie im Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 3

Hydrolysat-/Aminosäurenmischung als leicht verdaulicher Zusatz zur Frauenmilch zur Ernährung von Frühgeborenen und als hypoallergener Zusatz zur Frauenmilch für Säuglinge.

## 3.1. Zusammensetzung

5	enzymatisches Hydrolysat von Molkenprotein (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 79 %)	5,125 %
	enzymatisches Hydrolysat von Casein (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 90 %)	5,388 %
	Glutathion, reduziert	0,075 %
	L-Histidin	0,113 %
	L-Isoleucin	0,213 %
	L-Leucin	0,325 %
	L-Lysin-L-Glutamat	0,250 %
10	L-Tryptophan	0,088 %
	L-Valin	0,038 %
	Magnesium-L-Aspartat	0,266 %
	L-Prolin	0,438 %
	L-Tyrosin	0,188 %
15	L-Phenylalanin	0,038 %
	Taurin	0,067 %
	Kochsalz	0,830 %
	Calciumglycerophosphat	6,000 %
	Vitaminmix	0,500 %
20	Maltodextrin (DE 5)	80,058 %
		<u>100,000 %</u>

## Beispiel 3

## 3.2. Analyse

30	a) Typanalyse:	<u>100 g</u>	<u>3 g *)</u>
	Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	10,3 g	0,31 g
	Kohlenhydrate	83,1 g	2,49 g
	Asche	3,0 g	0,09 g
	Fett	0,6 g	0,02 g
35	Wasser	3,0 g	0,09 g

\*) Dosierung : auf 100 ml Frauenmilch = 3 g Produkt

Beispiel 3

b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/ 100 Aminosäuren)

	g / 100 g Produkt	g / 100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	1,00	8,84
Threonin	0,48	4,17
Serin	0,51	4,32
Glutaminsäure + Glutamin	2,02	18,13
Prolin	1,18	10,18
Glycin	0,19	1,48
Alanin	0,36	2,94
Cystin + Cystein	0,21	1,99
Valin	0,61	5,27
Methionin	0,22	1,98
Isoleucin	0,74	6,52
Leucin	1,19	10,49
Tyrosin	0,51	4,69
Phenylalanin	0,41	3,73
Histidin	0,33	2,98
Lysin	0,88	7,89
Arginin	0,28	2,57
Tryptophan	0,23	2,14
	<u>11,35</u>	<u>100,30</u>

3.3 Herstellung

Man verfährt wie im Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 4

Frühgeborenennahrung mit optimierter Eiweiß-/Aminosäurenmischung (flüssig)

## 4.1. Zusammensetzung

	Milchfett	0,960 %
	Pflanzenfette (z.B. Maiskeimöl, Soyaöl)	3,000 %
5	Emulgator (Lecithin)	0,040 %
	entmineralisiertes Molkenpulver (Proteingehalt $-(N \times 6,38) - : 13,5 \%$ )	3,540 %
	Magermilch (Trockensubstanz: 9,0 %) (Proteingehalt $-(N \times 6,38) - : 36,5 \%$ i.T.)	22,520 %
	Lactose	0,140 %
	Maltodextrin (DE 5)	4,228 %
10	L-Histidin	0,012 %
	L-Isoleucin	0,027 %
	L-Leucin	0,031 %
	L-Lysin-L-Glutamat	0,013 %
	L-Tryptophan	0,008 %
15	L-Valin	0,002 %
	L-Asparaginsäure	0,021 %
	L-Cystin	0,007 %
	L-Glutaminsäure	0,006 %
	L-Prolin	0,051 %
20	L-Tyrosin	0,014 %
	Taurin	0,007 %
	Mineralstoffmix (Kupfersulfat, Zinksulfat, Kaliumjodat, Mangansulfat)	0,141 %
	Vitaminmix	0,050 %
	Calciumhydrogenphosphat	0,056 %
25	Wasser	65,125 %
		<u>100,000 %</u>

## Beispiel 4

## 4.2. Analyse

## a) Typanalyse

100 g

Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	1,4 g
Kohlenhydrate	7,1 g
Asche	0,4 g
Fett	4,0 g

Beispiel 4

## b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/100 Aminosäuren)

	g/100 g Produkt	g/100 Aminosäuren	Score
Asparaginsäure + Asparagin	0,144	8,97	
Threonin	0,077	4,70	
Serin	0,075	4,47	
Glutaminsäure + Glutamin	0,286	18,08	
Prolin	0,163	9,91	
Glycin	0,028	1,53	
Alanin	0,054	3,10	
Cystin + Cystein	0,027	1,79	
Valin	0,086	5,24	
Methionin	0,032	2,02	
Isoleucin	0,103	6,40	
Leucin	0,167	10,37	
Tyrosin	0,070	4,54	
Phenylalanin	0,060	3,85	
Histidin	0,045	2,86	
Lysin	0,120	7,58	
Arginin	0,040	2,60	
Tryptophan	0,031	2,03	
	<u>1,608</u>	<u>100,06</u>	

Beispiel 44.3. Herstellungsverfahren : Frühgeborenenennahrung, flüssig

Chargengröße: 1 000 kg

Vollmilch mit 4,1 % Milchfett (entsprechend 9,6 kg Milchfett und Magermilch mit 20,268 kg Magermilch-Trockensubstanz)	234,80 kg
Emulgator	0,40 kg
Pflanzenfett	30,00 kg
entmineralisiertes Molkenpulver	35,40 kg
Laktose	1,40 kg
Maltodextrin	42,28 kg
L-Histidin	0,12 kg
L-isoleucin	0,27 kg
L-Leucin	0,31 kg
L-Lysin-L-Glutamat	0,13 kg
L-Tryptophan	0,08 kg
L-Valin	0,02 kg
L-Asparaginsäure	0,21 kg
L-Cystin	0,07 kg
L-Glutaminsäure	0,06 kg
L-Prolin	0,51 kg
L-Tyrosin	0,14 kg
Taurin	0,07 kg
Mineralstoffmix	1,41 kg
Vitaminmix	0,50 kg
Calciumhydrogenphosphat	0,56 kg
Wasser	651,26 kg
	<u>1000,00 kg</u>

Beispiel 4

500,0 kg Wasser werden in einen heizbaren Tank mit Intensivührwerk gegeben und auf 70 °C vorgewärmt. Danach werden 234,8 kg Vollmilch, eingestellt auf 4,1 % Milchfettgehalt, in das Wasser gegeben und die Mischung auf 70 °C erwärmt. Danach werden 35,4 kg entmineralisiertes Molkenpulver eingerührt und vollständig aufgelöst. 1,4 kg Laktose werden dem Ansatz zugegeben und aufgelöst. Danach werden nacheinander zugegeben:

0,12 kg L-Histidin  
 0,27 kg L-Isoleucin  
 0,31 kg L-Leucin  
 0,13 kg L-Lysin-L-Glutamat  
 0,08 kg L-Tryptophan  
 0,02 kg L-Valin  
 0,21 kg L-Asparaginsäure  
 0,07 kg L-Lysin  
 0,06 kg L-Glutaminsäure  
 0,51 kg L-Prolin  
 0,14 kg L-Tyrosin  
 0,07 kg Taurin

Die wasserlöslichen L-Aminosäuren werden in 50 °C warmem Wasser vorgelegt (ca. 20 Liter pro L-Aminosäure) und dann dem Ansatz zugefügt. Danach werden 0,56 kg Calciumhydrogenphosphat im Ansatz dispergiert. 0,4 kg Emulgator werden in 30 kg heißem, aufgeschmolzenen Pflanzenfett (ca. 50 - 55 °C) aufgelöst und das Fett dem Ansatz untergerührt. Mineralstoff- und Vitaminmix werden zugesetzt und gelöst. Der Ansatz wird mit Wasser auf 1000 kg eingestellt.



Der ca. 70 °C warme homogene Ansatz wird mit 180 bar homogenisiert, zwischengestapelt und auf 6 - 8 °C gekühlt. Nach analytischer Kontrolle des Fett- und Eiweißgehaltes wird der Ansatz UHT-erhitzt und die Milch aseptisch in Dosen abgefüllt oder in Glasflaschen. Alternativ wird die gekühlte Milch in Glasflaschen abgefüllt und terminalsterilisiert.

### Beispiel 5

Adaptierte Säuglingsmilchnahrung mit optimierter Eiweiß-/Aminosäurenmischung (flüssig)

5.1. Zusammensetzung	
Milchfett	2,160 %
Pflanzenfette (z.B. Maiskeimöl, Soyaöl)	1,440 %
Emulgator (Lecithin)	0,040 %
entmineralisiertes Molkenpulver (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 13,5 %)	3,290 %
Magermilch (Trockensubstanz: 9,0 %) (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 36,5 % i.T.)	20,910 %
Lactose	0,690 %
L-Histidin	0,011 %
L-Isoleucin	0,025 %
L-Leucin	0,029 %
L-Lysin-L-Glutamat	0,012 %
L-Tryptophan	0,007 %
L-Valin	0,002 %
L-Asparaginsäure	0,019 %
L-Cystin	0,006 %
L-Glutaminsäure	0,005 %
L-Prolin	0,047 %
L-Tyrosin	0,013 %
Taurin	0,007 %
Vitaminmix	0,160 %
Wasser	71,127 %
	<u>100,000 %</u>

Beispiel 5	
5.2. Analyse	
a) Typanalyse	<u>100 g</u>
Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	1,3 g
Kohlenhydrate	7,2 g
Asche	0,2 g
Fett	3,6 g

Beispiel 5

b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/100 Aminosäuren)

	g/100 g Produkt	g/100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	0,132	8,88
Threonin	0,072	4,75
Serin	0,069	4,44
Glutaminsäure + Glutamin	0,265	18,09
Prolin	0,151	9,91
Glycin	0,026	1,54
Alanin	0,050	3,10
Cystin + Cystein	0,024	1,73
Valin	0,080	5,26
Methionin	0,030	2,05
Isoleucin	0,096	6,44
Leucin	0,156	10,47
Tyrosin	0,065	4,55
Phenylalanin	0,055	3,81
Histidin	0,041	2,82
Lysin	0,112	7,64
Arginin	0,038	2,65
Tryptophan	0,028	1,99
	<u>1,490</u>	<u>100,11</u>

Beispiel 55.3. Herstellungsverfahren : Säuglingsmilchnahrung, flüssig

Chargengröße: 1 000 kg

Sahne mit 9,36 % MilCHFettgehalt (mit 18,828 kg Magermilch-Trockensubstanz)	237,00 kg
Emulgator	0,40 kg
Pflanzenfett	14,40 kg
entmineralisiertes Molkenpulver	32,90 kg
Laktose	6,90 kg
L-Histidin	0,11 kg
L-Isoleucin	0,25 kg
L-Leucin	0,29 kg
L-Lysin-L-Glutamat	0,12 kg
L-Tryptophan	0,07 kg
L-Valin	0,02 kg
L-Asparaginsäure	0,19 kg
L-Cystin	0,06 kg
L-Glutaminsäure	0,05 kg
L-Prolin	0,47 kg
L-Tyrosin	0,13 kg
Taurin	0,07 kg
Vitaminmix	1,60 kg
Wasser	704,97 kg
	<u>1000,00 kg</u>

Beispiel 5

500 kg Wasser werden in einen heizbaren Tank mit Rührwerk gepumpt und auf 70 °C angewärmt. 237 kg Milch mit 9,1 % MilCHFett (Sahne) und 18,828 Kg Magermilchtrockensubstanz werden zugesetzt und der Ansatz auf 70 °C angewärmt. Wie bei Beispiel 4 werden in gleicher Weise nacheinander entmineralisiertes Molkenpulver, Laktose, die L-Aminosäuren, das Taurin und die Emulgator/Fettmischung zugegeben und homogen verrührt. Danach erfolgt die Zugabe der Vitaminmischung und Wasserzugabe ad 1000 kg Mischung.

Der Ansatz wird mit 180 bar homogenisiert, auf 6 - 8 °C gekühlt, in Gläschen abgefüllt und sterilisiert.

Beispiel 6

Adaptierte Säuglingsmilchnahrung mit optimierter Eiweiß/Aminosäurenmischung als Sprühprodukt

6.1. Zusammensetzung	
Milchfett	17,540 %
Pflanzenfette (z.B. Maiskeimöl, Soyaöl)	11,200 %
Emulgator (Lecithin)	0,500 %
entmineralisiertes Molkenpulver (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 13,5 %)	24,420 %
Magermilchpulver (Proteingehalt -(N x 6,38)- : 36,5 % i.T.)	13,920 %
Lactose	29,360 %
L-Histidin	0,083 %
L-Isoleucin	0,188 %
L-Leucin	0,215 %
L-Lysin-L-Glutamat	0,090 %
L-Tryptophan	0,056 %
L-Valin	0,014 %
L-Asparaginsäure	0,146 %
L-Cystin	0,049 5
L-Glutaminsäure	0,042 5
L-Prolin	0,354 %
L-Tyrosin	0,098 %
Taurin	0,025 %
Vitaminmix	0,500 %
Mineralstoffmischung (Spurenelemente, Zn, Mn, Cu, J)	0,500 %
Calciumcarbonat	0,400 %
Kaliumchlorid	0,300 %
	<u>100,000</u>

Beispiel 6		
6.2. Analyse		
a) Typanalyse	100 g	g/100 ml (13 %ige) Lösung
Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	9,3 g	1,2 g
Kohlenhydrate	57,8 g	7,5 g
Asche	2,3 g	0,3 g
Fett	28,6 g	3,7 g
Wasser	2,0 g	-

Beispiel 6		
b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/100 Aminosäuren)		
	g/100 g Produkt	g/100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	0,98	8,91
Threonin	0,53	4,73
Serin	0,51	4,46
Glutaminsäure + Glutamin	1,96	18,05
Prolin	1,13	9,96
Glycin	0,19	1,51
Alanin	0,37	3,14
Cystin + Cystein	0,19	1,79
Valin	0,59	5,22
Methionin	0,22	2,06
Isoleucin	0,71	6,43
Leucin	1,15	10,42
Tyrosin	0,48	4,53
Phenylalanin	0,41	3,82
Histidin	0,31	2,85
Lysin	0,83	7,60
Arginin	0,28	2,64
Tryptophan	0,21	2,01
	<u>11,05</u>	<u>100,13</u>

### Beispiel 6

#### 6.3. Herstellung

Chargengröße: 100 kg

172,2 kg Sahne (mit 10,2 % Milchfett und 13,92 kg Magermilchtrockensubstanz) werden in einem heizbaren Tank mit Rührwerk gegeben und auf 70 °C erwärmt.

Unter intensivem Rühren werden nacheinander entmineralisiertes Molkenpulver, Laktose, die L-Aminosäuren, Taurin, Kaliumchlorid (in ca. 10 Liter heißem Wasser -(60 °C)-vorgelegt), Calciumcarbonat und die Mineralstoffmischung zugegeben und vollständig aufgelöst. 0,5 kg Emulgator werden in 11,2 kg heißer Pflanzenfettmischung (50 - 60 °C) aufgelöst und dem Ansatz zugegeben. Danach wird die Vitaminmischung eingerührt.

Der fertige Ansatz wird auf 70 - 75 °C erwärmt und bei 180 bar homogenisiert. Danach wird das Konzentrat über einen Erhitzer auf 95 °C erwärmt, auf 70 °C gekühlt und sprühgetrocknet.

### Beispiel 7

Säuglingsmilchnahrung mit optimierter Eiweiß-/Aminosäurenmischung als Sprühprodukt zur hypoallergen Ernährung

## 7.1. Zusammensetzung

	Pflanzenfette (z.B. Maiskeimöl, Soyaöl)	26,297 %
	Emulgatoren (Lecithin)	2,000 %
5	Molkenproteinhydrolysat (Proteingehalt $-(N \times 6,38)- : 79 \%$ )	5,857 %
	Caseinhydrolysat (Proteingehalt $-(N \times 6,38)- : 90 \%$ )	6,157 %
	Lactose, milcheiweißfrei	36,800 %
	Maltodextrin (DE 5)	14,800 %
	Stärke	3,000 %
10	Glutathion (reduziert)	0,086 %
	L-Histidin	0,129 %
	L-Isoleucin	0,243 %
	L-Leucin	0,371 %
	L-Lysin-L-Glutamat	0,286 %
15	L-Tryptophan	0,100 %
	L-Valin	0,043 %
	Magnesium-L-Aspartat	0,304 %
	L-Prolin	0,500 %
	L-Tyrosin	0,214 %
20	L-Phenylalanin	0,043 %
	Vitaminmix	0,310 %
	Mineralstoffmischung (Calcium, Phosphor, Spurenelemente z.B. Fe, Zn, Mn, Cu, J)	1,400 %
	Citronensäure	0,190 %
	tri-Kaliumcitrat	0,270 %
25	Kaliumchlorid	0,600 %
		<u>100,000 %</u>

## Beispiel 7

## 7.2. Analyse

	a) <u>Typanalyse</u>	<u>100 g</u>	<u>g/100 ml (13 %ige) Lösung</u>
35	Eiweiß (N x 6,38) (mit Aminosäuren-N)	11,7 g	1,6 g
	Kohlenhydrate	54,6 g	7,1 g
	Asche	3,4 g	0,4 g
40	Fett	28,3 g	3,7 g
	Wasser	2,0 g	-

Beispiel 7		
b) Aminosäurenanalyse (g/100 g Produkt, g/100 Aminosäuren)		
	g/100 g Produkt	g/100 Aminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	1,14	8,83
Threonin	0,55	4,19
Serin	0,58	4,31
Glutaminsäure + Glutamin	2,31	18,17
Prolin	1,34	10,13
Glycin	0,22	1,50
Alanin	0,41	2,93
Cystin + Cystein	0,24	1,99
Valin	0,70	5,30
Methionin	0,25	1,97
Isoleucin	0,85	6,57
Leucin	1,36	10,51
Tyrosin	0,58	4,68
Phenylalanin	0,47	3,75
Histidin	0,37	2,93
Lysin	1,01	7,94
Arginin	0,32	2,57
Tryptophan	0,26	2,12
	<u>12,96</u>	<u>100,38</u>

### Beispiel 7

#### 7.3. Herstellung

Chargengröße: 100 kg

In 100 Liter heißem Wasser (ca. 70 - 75 °C) werden unter intensivem Rühren nacheinander aufgelöst: Laktose, Maltodextrin, Stärke, Molkenproteinhydrolysat, Caseinhydrolysat, reduziertes Glutathion, L-Aminosäuren, Kaliumchlorid (in ca. 5 Liter 60 °C warmem Wasser vorgelöst), tri-Kaliumcitrat (in ca. 5 Liter heißem Wasser -(60 °C)- vorgelöst), Citronensäure (in ca. 3 Liter heißem Wasser -(60 °C)- vorgelöst) und die Mineralstoffmischung.

Die Emulgatoren werden im heißen aufgeschmolzenen Fett (50 - 60 °C) vollständig aufgelöst und die Mischung dem Ansatz zugegeben. Danach wird die Vitaminmischung zugesetzt und vollständig aufgelöst.

Der Ansatz wird auf 70 - 75 °C erwärmt und mit 180 - 200 bar homogenisiert. Danach wird das Konzentrat in einem Erhitzer auf 95 °C erwärmt und anschließend sprühgetrocknet.

Tabelle I

5

10

15

20

25

30

Aminosäurezusammensetzung gemäß dem nutritiver Eiweißanteil der Frauenmilch (g/100 g Gesamtaminosäuren)	
Asparaginsäure	9,05
Threonin	4,26
Serin	3,92
Glutaminsäure	18,48
Prolin	10,23
Glycin	1,50
Alanin	2,98
Cystin	1,81
Valin	5,36
Methionin	1,77
Isoleucin	6,56
Leucin	10,64
Tyrosin	4,68
Phenylalanin	3,75
Histidin	2,93
Lysin	7,72
Arginin	2,34
Tryptophan	2,02

#### Literatur

35

40

45

1. Commission of European Communities First report of the scientific committee for food on the essential requirement of infant formulae and following-up milks based on cows milk protein Luxemburg 1983, EUR 8753
2. Report of a Joint FAO/WHO Ad Hoc Expert Committee Rome 1973, WHO Technical Report Series Nr. 522
3. ESPGAN Committee on Nutrition Guidelines on Infant Nutrition Acta Paediat Scand Suppl. 262, 1977
4. Bindels J G und Harzer G Ernährungs-Umschau 32 (1985) 223-224
5. Ogra S S, Weintraub D and Ogra P L J Immunol 119 (1977) 245-248
6. Hambræus L, Fransson G B and Lönnnerdal B Lancet II (1984) 167-168
7. Pohlandt F und Kupferschmidt C Klin Päd 19 (1985) 164-166
8. Heinson S A A, Anderson G H and Bryan M H Am J Clin Nutr 33 (1980) 811-815
9. Hibberd C, Brooke O G, Carter N D and Wood C J Human Nutr 35 (1981) 189-198
10. Sann L, Beinvenu F, Lahet C, Beinvenu J and Bethenof M Acta Paediat Scand 70 (1981) 115-116

#### **Ansprüche**

50

1. Protein-, Peptid- und Aminosäuremischungen auf Basis von für den Säugling verdaulichen Eiweißen sowie ggf. deren Hydrolysaten und freien Aminosäuren mit folgender Aminosäurezusammensetzung:

55

Aminosäuren	g/100 g Gesamtaminosäuren*
Asparaginsäure + Asparagin	7,69 - 10,41
Threonin	3,62 - 4,90
Serin	3,33 - 4,51
Glutaminsäure + Glutamin	15,71 - 21,25
Prolin	8,70 - 11,76
Glycin	1,27 - 1,73
Alanin	2,53 - 3,43
Cystin + Cystein	1,45 - 2,17
Valin	4,56 - 6,16
Methionin	1,42 - 2,12
Isoleucin	5,58 - 7,54
Leucin	9,04 - 12,24
Tyrosin	3,98 - 5,38
Phenylalanin	3,19 - 4,31
Histidin	2,49 - 3,37
Arginin	6,56 - 8,88
Tryptophan	1,99 - 2,69

\*berechnet auf Basis des bzw. der Molekulargewichte(s) der Aminosäure(n)  
jeweils abzüglich des Molekulargewichtes von Wasser 1,72 - 2,32

2. Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen nach Anspruch 1 mit folgender Aminosäurezusammensetzung:

Aminosäuren	g/100 g Gesamtaminosäuren
Asparaginsäure + Asparagin	7,95 - 9,72
Threonin	3,92 - 4,90
Serin	3,87 - 4,50
Glutaminsäure + Glutamin	16,34 - 20,70
Prolin	9,16 - 11,20
Glycin	1,35 - 1,65
Alanin	2,70 - 3,31
Cystin + Cystein	1,58 - 2,01
Valin	4,70 - 5,73
Methionin	1,74 - 2,12
Isoleucin	5,97 - 7,29
Leucin	9,42 - 11,51
Tyrosin	4,14 - 5,06
Phenylalanin	3,40 - 4,15
Histidin	2,67 - 3,27
Lysin	6,83 - 8,34
Arginin	2,30 - 2,69
Tryptophan	1,84 - 2,26

3. Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch **gekennzeichnet**,

daß sie handelsübliche Proteine oder Peptide und handelsübliche proteinhaltige Rohstoffe wie Kuhmilch, Kuhmilchproteine, isolierte Kuhmilchproteinfraktionen, Proteinhydrolysate, Peptide und ggf. freie L-Aminosäuren enthält.

4. Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch **gekennzeichnet**,



daß sie Sojaweiß, Ziegenmilchweiß und/oder Rindfleischweiß enthält.

5. Verwendung der Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Proteinbasis zur Herstellung von Zusätzen zur Frauenmilch und als Proteinbasis zur Herstellung von Frühgeborenen- und anderen Säuglingsnahrungen und Säuglingsmilchnahrungen.

5 6. Verfahren zur Herstellung von Zusätzen zur Frauenmilch sowie von Frühgeborenen- und Säuglingsnahrungen auf Basis einer Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch **gekennzeichnet**,

daß man die Rohstoffe in den errechneten Anteilen ggf. zusammen mit Vitaminen, Spurenelementen, Mineralstoffen, Fetten, Kohlenhydraten und/oder geeigneten Emulgatoren in Wasser und/oder Mager-  
10 Vollmilch löst, bzw. dispergiert und/oder emulgiert und den flüssigen Ansatz ggf. pasteurisiert oder sterilisiert, homogenisiert und, sofern ein Pulver hergestellt werden soll, sprühtrocknet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**This Page Blank (uspto)**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 418 593 A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90116288.3

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A23L 1/305**, A23C 9/152,  
A23C 9/13

(22) Anmeldetag: 24.08.90

(30) Priorität: 28.08.89 DE 3928418

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
27.03.91 Patentblatt 91/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 10.07.91 Patentblatt 91/28

(71) Anmelder: **MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT**  
Bahnstrasse 14-30  
W-6382 Friedrichsdorf/Taunus(DE)

(72) Erfinder: Harzer, Gerd, Dr.  
Franz-Obermayer-Strasse 19  
W-8150 Holzkirchen(DE)  
Erfinder: Sawatzki, Günther, Dr.  
Gartenstrasse 7  
W-6308 Butzbach(DE)  
Erfinder: Schweikhardt, Friedrich, Dr.  
Falkenweg 1  
W-6382 Friedrichsdorf(DE)  
Erfinder: Georgi, Gilda, Dr.  
Plantation Nr. 24  
W-6382 Friedrichsdorf(DE)

(74) Vertreter: Köster, Hajo, Dr. et al  
Jaeger, Lorenz & Köster Patentanwälte  
Pippinplatz 4a  
W-8035 München-Gauting(DE)

(54) **Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung.**

(57) Es werden Protein-, Peptid- und Aminosäurenmischungen mit optimierter Aminosäurezusammensetzung bereitgestellt, die als Proteinbasis zur Herstellung von Zusätzen zur Frauenmilch und als Proteinbasis zur Herstellung von Frühgeborenen- und anderen Säuglingsmilchnahrungen Anwendung finden können. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten 18 wichtige Aminosäuren in einem bestimmten Verhältnis, wobei dieses Verhältnis auf Basis des nutritiven Eiweißanteils der Frauenmilch berechnet und gewählt wird.

EP 0 418 593 A3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 11 6288

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	DD-A-2 512 78 (KARL-MARX-UNIVERSITÄT) 11 November 1987 * Zusammenfassung; Anspruch 4 ** Seite 3 * - - - -	1,4	A 23 L 1/305 A 23 C 9/152 A 23 C 9/13
A	EP-A-0 034 034 (AJINOMOTO CO. INC.) * Seiten 1 - 2 * - - - -	1-3,5-6	
A	EP-A-0 148 680 (SYNTHELABO) * Ansprüche 1, 5 * - - - -	1-3,5-6	
A	- - - -	1-3,5-6	
A	DE-B-2 654 820 (MAIZENA GMBH) * Spalte 6, Zeile 55 - Spalte 7, Zeile 40 * - - - -	1-2	
A	EP-A-0 312 612 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * Ansprüche 2-4 * - - - -	1-2	
A	EP-A-0 126 666 (ROUSSEL-UCLAF) * Zusammenfassung ** Seite 5, Zeilen 1 - 20 * - - - - -	1-2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)  A 23 L A 23 C
Recherchenort		Abschluß/datum der Recherche	Prüfer
Berlin		26 April 91	ALVAREZ Y ALVAREZ C
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			